

平成 22 年 4 月 9 日現在

研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2007～2008
課題番号：19592037
研究課題名（和文） 糖尿病網膜症および加齢黄斑変性症の遺伝子解析：PEDF 遺伝子多型を中心として
研究課題名（英文） Genetic analysis of diabetic retinopathy and age-related macular degeneration
研究代表者
粟田 卓也（AWATA TAKUYA）
埼玉医科大学・医学部・教授
研究者番号：40184303

研究成果の概要：候補遺伝子解析により、糖尿病網膜症と PEDF 遺伝子との関連、加齢黄斑変性症と CFH 遺伝子および HTRA1 遺伝子との関連を日本人で初めて見出し、国際誌に報告した。また、最近になり可能となった網羅的解析であるゲノムワイド関連解析（GWAS）を糖尿病網膜症に対して開始し、二次解析終了時点で有望な SNP がいくつか見出されており、今後さらに解析を進めていく予定である。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：疾患感受性遺伝子

1. 研究開始当初の背景

成人の失明の二大原因である糖尿病網膜症と加齢黄斑変性症は有効な治療法が少なく、その疾患感受性遺伝子を明らかにすることは特に重要と考えられる。

われわれは、VEGF 遺伝子の C-634G 多型と網膜症および黄斑症との有意な関連を見出し (Diabetes 51:1635-39,2002 ; BBRC 333:679-85,2005)、内皮細胞機能に重要な eNOS 遺伝子の 27bp 繰り返し多型および T-786C 多型と黄斑症との有意な関連を見出した (Diabetes Care 27:2184-90,2004)。一方、加齢黄斑変性症の疾患感受性遺伝子についても、補体活性化の代替経路の抑制因子である補体因子 H (CFH) との関連が Science 誌に相次いで報告された。

2. 研究の目的

糖尿病網膜症・黄斑症および加齢黄斑変性症における遺伝因子の役割を明らかにすることが本研究の目的である。

3. 研究の方法

(1) 平成 19 年度は、約 400 例の 2 型糖尿病症例および約 200 例以上の加齢黄斑変性症について、PEDF 遺伝子多型を含めた候補遺伝子の関連解析を行う。SNP のタイピングは TaqMan 法により施行した。

(2) 平成 20 年度以降は、網羅的解析であるゲノムワイド関連解析 (GWAS) を糖尿病網膜症に対して開始する。当

科の 450 例の 2 型糖尿病症例について 90 万個以上の SNP を一挙に解析する一次スクリーニングを行い、ピックアップした SNP について共同研究施設を含めて 600 例以上の症例について二次解析を行う。

4. 研究成果

(1) 糖尿病網膜症と PEDF 遺伝子多型との関連を認めた。PEDF 多型のうち、プロモーター領域に存在する C-5740T (rs12150053) と A-5308G (rs12948385) が強い連鎖不平衡を形成し、網膜症および黄斑症と有意に関連していた。

(2) 加齢黄斑変性症と CFH 遺伝子多型との関連を認めた。エクソン 2 の非同義置換 rs800292、エクソン 10 の同義置換 rs2274700、およびイントロン 14 の rs1410996 が加齢黄斑変性症と有意に関連していた (それぞれ、 $p=0.000009$ 、 $p=0.00004$ 、 $p=0.00002$)。日本人においても CFH 遺伝子多型が加齢黄斑変性症と明確に関連することを、初めて示すことができた。

(3) 加齢黄斑変性症と HTRA1 遺伝子多型との関連を認めた。HTRA1 遺伝子プロモーター領域の多型 rs11200638 が加齢黄斑変性症と有意に関連していた ($p=0.000008$)。さらに、病型別の解析では滲出型との関連が強く認められた。日本人においても、HTRA1 遺伝子多型は加齢黄斑変性症感受性遺伝子であるこ

とを確認した。

- (4) 糖尿病網膜症の GWAS については、二次解析が終了し、網膜症全体との関連が 10^{-7} 未満の SNP が 1 つ、網膜重症度との関連が 10^{-6} 未満の SNP が 6 つ (10^{-7} 未満は 4 つ) 検出された (未発表)。今後、これらの SNP について、三次解析を施行予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 20 件)

Mori K, Horie-Inoue K, Gehlbach PL, Takita H, Kabasawa S, Kawasaki I, Ohkubo T, Kurihara S, Iizuka H, Miyashita Y, Katayama S, Awata T, Yoneya S, Inoue S: Phenotype and Genotype Characteristics of Age-related Macular Degeneration in a Japanese Population. Ophthalmology, in press、査読有

Mori K, Gehlbach PL, Kabasawa S, Kawasaki I, Oosaki M, Iizuka H, Katayama S, Awata T, Yoneya S: Coding and noncoding variants in the CFH gene and cigarette smoking influence the risk of age-related macular degeneration in a Japanese population.. Invest Ophthalmol Vis Sci 48(11):5315-5319, 2007、査読有

Mori K, Horie-Inoue K, Kohda M, Kawasaki I, Gehlbach PL, Awata T,

Yoneya S, Okazaki Y, Inoue S: Association of the HTRA1 gene variant with age-related macular degeneration in the Japanese population. J Hum Genet 52(7):636-641, 2007、査読有

Miyazawa H, Kato M, Awata T, Kohda M, Iwasa H, Koyama N, Tanaka T, Huqun, Kyo S, Okazaki Y, Hagiwara K: Homozygosity haplotype allows a genomewide search for the autosomal segments shared among patients. Am J Hum Genet 80(6):1090-102, 2007、査読有

Iizuka H, Awata T, Osaki M, Neda T, Kurihara S, Inoue K, Inukai K, Kabasawa S, Mori K, Yoneya S, Katayama S: Promoter polymorphisms of the pigment epithelium-derived factor gene are associated with diabetic retinopathy. Biochem Biophys Res Commun 361(2):421-426, 2007、査読有

[学会発表](計 66 件)

栗田卓也：糖尿病研究の将来展望、遺伝子。第 43 回糖尿病学の進歩、2009 年 2 月、松本

栗田卓也：糖尿病網膜症の遺伝因子。第 14 回日本糖尿病眼学会、2008 年 3 月、東京

飯塚裕幸, 栗田卓也, 根田保, 大崎昌孝, 栗原進, 井上清彰, 森圭介, 米谷新, 片山茂裕：網膜症 糖尿病網膜症・黄斑症と PKC- 遺伝子 (PRKCB1) プロモーター多型との関連。第 22 回日本糖尿

病合併症学会、2007年10月、茨城

根田保，栗田卓也，飯塚裕幸，大崎昌孝，栗原進，井上清彰，森圭介，米谷新，片山茂裕：糖尿病網膜症・黄斑症の遺伝因子 VEGF 遺伝子と PEDF 遺伝子．第50回日本糖尿病学会、2007年5月、宮城

栗田卓也：糖尿病網膜症・黄斑症と PEDF 遺伝子との関連．第11回シンポジウム糖尿病、2007年4月、東京

〔図書〕(計 3件)

栗田卓也：1型糖尿病の疾患感受性遺伝子 - HLA 以外．『糖尿病学 基礎と臨床』(西村書店、東京) pp.265-267、2007

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

なし

取得状況(計 0件)

なし

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

栗田 卓也 (AWATA TAKUYA)
埼玉医科大学・医学部・教授
研究者番号：40184303

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

森 圭介 (MORI KEISUKE)
埼玉医科大学・医学部・准教授
研究者番号：90251090

飯塚 裕幸 (IIZUKA HIROYUKI)
埼玉医科大学・医学部・助教
研究者番号：20348246